Münster.1931.№ 50 Med Diss.

Aus der Infektionsabteilung der Kinderklinik der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Schlossmann.

Zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie mit dem Schutzmittel T. A. F.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Münster
in Gemeinschaft mit der
Medizinischen Akademie in Düsseldorf
vorgelegt von

Paul Rummeld
aus Bochum-Werne.

Druck der Buchdruckerei Eugen Göbel in Tübingen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Akademie in Düsseldorf
und der
Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster.

gez.: Huebschmann
Rektor der Medizinischen Akademie in Düsseldorf

gez.: Coenen
Dekan der Medizinischen Fakultät Münster

gez.: Meyer
1. Berichterstatterin

gez.: Vogt
2. Berichterstatter

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

In letzter Zeit mehren sich von den verschiedensten Seiten die Berichte über ein gesteigertes und bösartiges Auftreten der Diphtherie. Die ersten Nachrichten darüber kamen im Anfang des Jahres 1927 aus Berlin. Bald darauf wurde auch in Wien eine ungewöhnlich große Anzahl maligner Diphtherieerkrankungen beobachtet. Die letzten Meldungen über eine weit verbreitete Diphtherieepidemie mit einem starken Anstieg der Todesfälle, liegen aus Rom vor. Aber auch am Niederrhein, in Düsseldorf zum Beispiel, mehren sich in den letzten Monaten die Erkrankungsfälle und mit ihnen die schweren Krankheitsformen, insbesondere die malignen Rachendiphtherien. Es scheint sich also diese bösartige Diphtherie wie eine Welle vom Osten her weiter nach dem Westen Europas hin auszubreiten.

Ein Anhaltspunkt für die Bösartigkeit der Diphtherie in Berlin bei der letzten Epidemie geben die Letalitätsziffern, die Königsberger von seinem Material aus dem Kinderkrankenhaus der Stadt Berlin mitteilt. Vom 1. 4. 26 bis zum 1. 4. 27 waren unter 237 Diphtheriefällen 56 Todesfälle zu verzeichnen, also eine Letalität von nahezu 25%. Deicher und Agulnik haben eine Statistik von dem Krankenmaterial der Infektionsabteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses veröffentlicht, aus der ebenfalls das Ansteigen der Letalität seit dem Jahre 1925 hervorgeht. Danach wurden im Jahre 1924 140 Diphtheriekranke ins Krankenhaus eingewiesen, 1925 114 Personen und 1926 172 Personen. Davon starben 1924 7 Patienten = 5%, 1925 10 Patienten = 8,7% und 1926 30 Patienten = 17,4%. Auch die in Alt-Berlin gemeldeten Diphtherieerkrankungen endeten mit einem größeren Prozentsatz tödlicher Ausgänge als in früheren Jahren.

Alle diese ad exitum gekommenen schweren Diphtheriefälle wurden gleich nach der Aufnahme in die Klinik mit hohen Serumdosen, zum Teil bis zu 100 000 J. E., intravenös und intramuskulär gespritzt und erlagen trotzdem der tödlichen Vergiftung. Bis jetzt sind die tieferen Ursachen dieser großen Fehlschläge noch nicht einwandfrei geklärt. Es lag zunächst nahe, diese zahlreichen Mißerfolge auf unwirksame Diphtherieheilsera zurückzuführen. Kontrollversuche, die Deicher und Agulnik anstellten, bestätigten diese Auffassung jedoch nicht. Man könnte einwenden, daß alle oder wenigstens ein großer Teil der Patienten zu spät in die Klinik eingeliefert, und daher auch zu spät gespritzt worden sei. Ganz ist diese Anschauung nicht abzulehnen, obwohl sie das Problem auch

nicht löst. Denn Deicher und Agulnik berichten, daß zwar von den am ersten Krankheitstage zur Behandlung gekommenen Patienten niemand starb, daß aber schon bei den am zweiten Tage eingelieferten Fällen eine Sterblichkeitsziffer von 36,3% zu verzeichnen war. Eine derartig hohe Sterblichkeitsziffer bereits am zweiten Krankheitstage entspricht aber in keiner Weise den bisherigen bei der Diphtherieheilserumtherapie gewonnenen Erfahrungen.

Das Diphtherieheilserum und der Zeitpunkt seiner Injektion klären also nicht den sprunghaften Anstieg der Letalitätsziffer bei den letzten Diphtherieepidemien. Ein dritter Faktor, der die Erscheinungen vielleicht klären könnte, ist der Diphtheriebazillus. Aller Wahrscheinlichkeit nach hat er sich, oder haben sich die von ihm produzierten Toxine geändert. Deicher und Agulnik haben zwar im Tierversuch eine gesteigerte Toxicität der Diphtheriebazillen nicht nachweisen können, aber vom klinischen und epidemiologischen Standpunkt aus kann man doch an eine Virulenzsteigerung der Diphtheriebazillen denken. Die Diphtheriebazillen könnten z. B. in kürzester Zeit eine derartige Menge Toxine oder derartig giftige Toxine bilden, daß bald die letale Dosis von den Geweben aufgenommen ist. Man könnte sich auch vorstellen, daß gewisse Gifte des Diphtheriebazillus eine besonders große Affinität zu den Zellen des Körpers, vor allem zu den Zellen der lebenswichtigen Organe haben, so daß sehr schnell die Verankerung und Absättigung der Zellen mit Gift vor sich geht. Das Serum muß dann zu spät kommen, es kann die Toxine aus der Bindung an die Rezeptoren der Zellen nicht mehr losreißen. Diese Hypothese könnte in gewisser Beziehung die hohe Letalitätsziffer der am zweiten Erkrankungstage in die Klinik eingelieferten und mit hohen Serumdosen gespritzten Fälle klären. Auch Degkwitz nimmt eine Virulenzsteigerung des Diphtheriebazillus an. Er glaubt, daß bei der Häufigkeit der Diphtheriebazillenträger jeder Mensch in den Städten mit Diphtherie infiziert wird. Durch diese latente Durchseuchung wird bei den meisten Einwohnern eine gewisse Immunität erreicht, die im allgemeinen bei älteren Individuen ausreicht, um vor einer Diphtherieerkrankung zu schützen. Nur der junge, nicht durchseuchte Nachwuchs ist in Gefahr, zu erkranken. Wenn nun plötzlich auf dem Boden einer Durchseuchung eine Epidemie auftritt, oder, nach Degkwitz ausgedrückt, wenn die sonst unterschwellige Reaktion bei mehreren Menschen oberschwellig, d. h. mit krankhafter Reaktion verläuft, so kommen dafür zwei endogene Momente als Ursache in Frage, Veränderungen an den Menschen oder an den Keimen. Degkwitz entscheidet sich für eine Mutation der Keime im Sinne einer Virulenzsteigerung.

Die Häufung der schweren Diphtheriefälle läßt daher die Forderung der Prophylaxe dringlicher erscheinen. Wir besitzen im Serum bekanntlich nicht nur ein Heilmittel, sondern auch, oder vielmehr in erster Linie ein Schutzmittel. Ja, von Behring hatte es ursprünglich als Schutzmittel gedacht, es sollte die in der Blutbahn zirkulierenden Toxine abfangen und die Zellen des Körpers vor der tödlichen Giftwirkung schützen, — und in der Tat ist das seine eigentliche Wirkung, die Beeinflussung der lokalen Krankheitserscheinungen nur ein sekundärer Prozeß; dank der Entgiftung des Körpers hat er seine Immunitätskräfte zur Abtötung der Bazillen und zur Auflösung der Membranen frei. Von Behring war selbst überrascht über die mittelbare gute Heilwirkung des Serums. Es lag nahe, diese Schutzwirkung bei diphtheriebedrohten Individuen auszunutzen, und bis vor kurzem war die einzig mögliche Prophylaxe die der Injektion von 500 bis 1000 J. E. des Diphtherieserums. Sie leistete Vorzügliches bei akuter Diphtheriegefahr, hat aber ihre Vorzüge und Nachteile. Zunächst hält die Schutzwirkung nur drei Wochen vor. Der menschliche Körper duldet das artfremde Serum nicht in seinen Geweben, er baut es ab und scheidet es aus. Fast unmittelbar nach der Einverleibung beginnt schon die Eliminierung. Sodann bedingt die Injektion von Pferdeserum eine Sensibilisierung des Körpers gegen Pferdeeiweiß. Bei etwa notwendig werdender Reinjektion ist die Gefahr des anaphylaktischen Shocks zu befürchten. Obgleich der Prozentsatz der serumüberempfindlichen Menschen gering ist, ist die Anaphylaxie doch ein so alarmierendes Vorkommnis, besonders in der Praxis, daß sich die Methode der passiven Immunisierung mit Serum bei den praktischen Ärzten nicht recht einbürgern konnte. Endlich verhindert die Injektion von Antitoxin die selbständige Bildung des spezifischen Gegengiftes, wie die neuesten Arbeiten von Opitz überzeugend dargetan haben. Der passiv geschützte Körper verliert also nach drei Wochen diesen Schutz und darüber hinaus für Monate die Fähigkeit, sich selbständig gegen den Diphtheriebazillus zu wehren. Trotz der akuten guten Wirkung ist also der Enderfolg nicht unbedingt günstig.

Es war daher begreiflich, daß der Wunsch nach einer länger dauernden, ebenso wirksamen aber weniger mit einer negativen Phase behafteten Prophylaxe auftrat. Bekanntlich beschäftigte es schon von Behring in den letzten Jahren seines Lebens so ausschließlich, daß er den größten Teil seiner Arbeitskraft und Zeit auf das Problem der aktiven Immunisierung mit Diphtherietoxinen verwandte, um nach seinen eigenen Worten „die Furcht vor der Diphtherie zu einer aus früheren Zeiten überkommenen Legende zu machen".

Die Methode der aktiven Immunisierung begegnet gerade bei der Diphtherie ziemlichen Schwierigkeiten. Mit lebenden Diphtheriebazillen zu immunisieren ist ein Wagnis, das von Behring nicht eingehen wollte, weil das Gift, das sie produzieren, schneller an den Herz- und Nervenzellen verankert ist, als eine wirksame Antitoxinproduktion eingesetzt hat. Aus demselben Grund durfte reines Toxin beim Menschen nicht verwandt werden, obgleich Dzerjgowsky und Blumenau bei Einbringung reinen Toxins auf die Schleimhäute des Respirationstraktus keine Schädigungen beobachtet haben, und von einer erfolgreichen Anregung der Antitoxinbildung berichten konnten. Das Prinzip mußte also darin bestehen, das Gift mit Antitoxin soweit abzusättigen, daß nur noch eine kleine Giftspitze den Anstoß zur Gegengiftbildung gab, ohne den giftempfindlichen Zellen gefährlich zu werden. Die ersten Toxin-Antitoxingemische von Behring's waren daher knapp unterneutralisiert, d. h. sie hatten sich im Meerschweinchenversuch als giftig erwiesen. Bei zahlreichen Versuchen war ihm jedoch aufgefallen, daß ein im Meerschweinchenversuch ungiftiges Toxin-Antitoxingemisch bei den einzelnen Tierarten — z. B. beim Esel — starke Fieberreaktionen mit nachfolgender Antitoxinproduktion bewirkte. Es mußte also doch noch ein Gift enthalten. Zudem hatte er den Eindruck gewonnen, daß der Immunisierungserfolg mit einem für Meerschweinchen ungiftigen T. A. - Gemisch günstiger sei, als mit einem für die Versuchstiere giftigen Impfstoff. Auf Grund dieser Beobachtungen entschloß sich daher von Behring, ein derartiges im Meerschweinchenversuch ungiftiges Toxin-Antitoxingemisch an mehreren größeren Kliniken erproben zu lassen. Er nannte das neue Mittel zuerst M. M.$_1$ und gab es nach der Prüfung durch die Kliniken als T. A. VI. und T. A. VII. zur allgemeinen Verwendung frei. Es war schwach unterneutralisiert und wurde in mindestens zweimaligen Injektionen subkutan appliziert. Neugeborene sollten 1/10 ccm jeder Lösung, alle anderen Impflinge 1/20 ccm erhalten. Man unterschied probatorische und immunisatorische Injektionen. Der Erfolg der Impfung war an einer lokalen Rötung und Infiltration zu erkennen. Blieb diese Reaktion aus, so mußte die Impfung mit immer steigenden Dosen wiederholt werden, bis eine deutliche Infiltration und Rötung aufgetreten war.

Die Prüfung in größerem Maßstabe wurde durch den Krieg hintangehalten. Es liegen nur wenige Berichte vor. Die ersten Erfahrungen wurden von Kißling, Hahn und Sommer durch epidemiologische Beobachtungen gewonnen. Bei Diphtherieendemien blieben die Impflinge in größerer Zahl von der Krankheit

verschont als die Nichtgeimpften. Eine klinische Beobachtung mit genauer Feststellung des Antitoxingehaltes des Blutes vor und nach der Injektion konnte Bauer machen. Seine Untersuchungen zeigten, daß die Injektion der T.-A.-Gemische wohl imstande ist, zur Antioxinproduktion anzuregen, daß aber einzelne, besonders junge und atrophische Kinder sich refraktär erwiesen und auch auf wiederholte Injektionen nur sehr zögernd geringe Mengen von Antitoxin spontan bildeten.

Für Massenimpfungen kam das Verfahren nicht in Betracht, weil es ganz unmöglich war und ist, Scharen von Kindern zu wiederholten probatorischen und dann erst zu immunisatorischen Impfungen zu bestellen. Es mußte daher ein einfacheres Verfahren ersonnen werden, und die Mitarbeiter von Behring's haben die Arbeiten in seinem Sinne fortgeführt.

Den praktischen Erfolg hatte Löwenstein mit seinem vollneutralisierten Toxin-Antitoxin-Gemisch. Er hatte ursprünglich vor mit atoxischen Diphtherietoxinen aktiv zu immunisieren. Beim Tetanusbazillus war es ihm gelungen durch Einwirkung von Formol und Lichtstrahlen ein derartiges Toxin herzustellen. Ein solch entgiftetes Diphtherietoxin zu gewinnen, gelang nicht. Dagegen stellte er fest, daß ein Toxin-Antitoxingemisch, das keinen Überschuß von Toxin mehr hat, aber einen geringen Überschuß von Antitoxin bei Ziegen, Kaninchen und Meerschweinchen eine immunisierende Wirkung zeigte. Dabei stellte sich heraus, daß nach der Injektion des vollneutralisierten Toxin-Antitoxingemisches die Höhe der erzielten Immunität immer der ganzen vorher im Gemisch befindlichen Menge Toxin entspricht. Es zeigte sich also, daß die Toxin-Antitoxinbildung in vitro sowohl wie in vivo reversibel ist. Wie die Auflösung im Körper geschieht, ist bis heute noch unbekannt. Das langsam freiwerdende Toxin regt die Antitoxinbildung an. Das Antitoxin wird vielleicht bei der Trennung der Bindung gleich zerstört, vielleicht wird es vom Organismus sofort wieder ausgeschieden. Klinisch erprobt wurde das Löwenstein'sche vollneutralisierte Impfgemisch zuerst an der Universitätsklinik in Wien von Kassowitz. Um einen Vergleich mit den bis dahin gebräuchlichen von Behring'schen unterneutralisierten Gemischen zu haben, wurde gleichzeitig eine Serie nach der Behring'schen, eine andere nach der von Löwenstein angegebenen Methode behandelt. Die Erfolge waren fast gleich, nach etwa 8 Wochen ließ sich bei zirka 80% der Immunisierten eine Antitoxinproduktion feststellen. Kassowitz gibt den vollneutralisierten Gemischen jedoch wegen ihrer Harmlosigkeit, der Einfachheit der Dosierung und der Durchführung der Schutzimpfung den Vorzug. Eine einmalige Sub-

kutaninjektion von 0,1 ccm des Löwenstein'schen Mittels — bzw. 1,0 ccm der Verdünnung von 1:10 intramuskulär injiziert — genügt, um nach 8 Wochen einen genügenden Schutz vor dem Haften des Diphtheriebazillus bei Infektionsangelegenheiten bzw. vor der Erkrankung an Diphtherie zu erreichen. Opitz kam an der Breslauer Kinderklinik um dieselbe Zeit im wesentlichen zu denselben Resultaten wie Löwenstein und Kassowitz.

Die Erfahrung, daß die Toxin-Antitoxinbildungen die genannte Zerlegung erfahren, veranlaßte Bieber den Sicherheitsfaktor der Toxin-Antitoxinprophylaxe noch zu erhöhen und das Gemisch zu überneutralisieren. Denn der biologische Prozeß des allmählichen Freiwerdens von Toxin im Körper mußte immer noch schonender vor sich gehen, als das Belassen einer wenn auch noch so kleinen überschüssigen Toxinmenge im injizierten Gemisch. Dieses von Bieber angegebene überneutralisierte Gemisch wird von den Behringwerken als T. A. I. und T. A. II. herausgegeben. Der Giftanteil dieses Impfstoffes besteht aus hochwertigen Toxinen aus verschiedenen Diphtheriestämmen. Es werden in 10tägigen Intervallen je 0,4 ccm der Lösung T. A. I. bzw. beim zweiten Male der Lösung T. A. II. subkutan injiziert. Säuglinge bis zum 6. Monate sollen nicht immunisiert werden, weil sie schlechte Antitoxinbildner sind und das wenn auch in minimaler Menge freiwerdende Toxin ihnen gefährlich werden kann.

Der Erfolg konnte hier, wie auch bei den vorherigen Methoden auf zweierlei Wegen ermittelt werden. Entweder es mußten epidemiologisch sich die geimpften Kinder als diphtherieimmun erweisen, eine Methode, die nur nach jahrelanger Beobachtung über den Wert der Methode Aufschluß geben konnte, oder es konnte experimentell die erfolgte Antitoxinbildung nachgewiesen werden. Auch hierzu waren wieder zwei Möglichkeiten vorhanden, erstens die Prüfung des Antitoxintiters im Blut mittels der Römer'schen Intrakutanprobe am Meerschweinchen und zweitens die direkte Prüfung am Menschen mittels der Schick'schen Reaktion. Das letzte Verfahren ist von bestechender Einfachheit; es läßt am Arm des Menschen den Antitoxingehalt pro ccm Blut direkt ablesen. Es werden 1/50 der letalen Meerschweinchendosis Toxin intrakutan injiziert, und das zu prüfende Individuum zeigt durch Neutralisation dieser Toxinmenge — durch Ausbleiben jeder Reaktion an der Injektionsstelle —, daß es etwa 1/30 A. E. im ccm Blut als Minimum hat. Diese Menge soll nach den Erfahrungen ausreichend sein, um bei Infektionsgefahr vor einer Erkrankung an Diphtherie zu schützen. Das Auftreten einer Reaktion dagegen — Rötung und Infiltration mit nachfolgender Abschilferung der obersten Epidermisschichten — beweist das Fehlen oder den zu geringen Gehalt an

Antitoxin. Die Schick'sche Reaktion gibt also Aufschluß über Gefeitsein oder Wehrlosigkeit gegen Diphtherie und ist als diagnostisches Verfahren zur Erkennung der bedrohten Individuen im großen Stil besonders in Amerika angewandt worden. Nach dem Ausfall der Schick'schen Reaktion hat man die Auslese der zu immunisierenden Kinder vorgenommen.

Der Erfolg der Immunisierung wurde dann ebenfalls an der Schick'schen Reaktion abgelesen. Der Umschlag der vorher positiven in die negative Schick'sche Reaktion galt als Kriterium für die Bildung von Antitoxin oder für den Anstieg eines vorher niedrigeren Antitoxinwertes auf mindestens 1/30 A. T. im ccm Blut. Nach dieser Methode haben auch Müller und Meyer ihre Erfolge mit den überneutralisierten Gemischen T. A. I. und T. A. II. gewertet, dazu aber auch Stichproben gemacht mit Kontrollen nach Römer. Die so vorgenommenen Prüfungen haben einwandfrei ergeben, daß die Injektion von T. A. I. und T. A. II. bei der Mehrzahl der Geimpften — bei 77,5% von 40 Impflingen —, imstande ist, einen ausreichenden Anstoß zur Bildung von Antitoxin zu geben. Allerdings war bei einigen die Antitoxinbildung erst durch die Wiederholung des Verfahrens, die zweimalige Injektion der T. A. I - und T. A. II -Gemische zu erreichen, ein Kind sogar erst durch dreimalige Impfung zur selbständigen Antitoxinproduktion zu bringen.

An der Injektionsstelle entsteht, wie J. Müller und H. Meyer mitteilen, eine Lokalreaktion, bestehend aus Rötung, Infiltration und Druckempfindlichkeit. Störungen des Allgemeinbefindens treten nicht oder nur selten auf und die Lokalreaktion beginnt meistens schon nach 24 Stunden wieder abzuklingen. Einige Erwachsene, die auf der Infektionsabteilung der Düsseldorfer akademischen Kinderklinik aktiv immunisiert wurden, klagten über Beschwerden, Druckempfindlichkeit und Brennen an der Injektionsstelle, und zwei von ihnen hatten auch einen Tag lang Fieber mit Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens. (Mündliche Mitteilung von Professor Dr. Meyer.)

Andere Untersuchungen mit dem Präparate T. A. I und T. A. II liegen von Schöne vor. Im Gegensatz zu Müller und Meyer beobachtete er nach den Injektionen bei einem Teil der Fälle stärkere Reaktion mit hohem Fieber, handtellergroßer Rötung und starker Infiltration. Am fünften Tage nach der ersten Injektion konnte er bei einem nicht unerheblichen Bruchteil einen Rückgang des Antitoxingehaltes des Blutes feststellen. Anscheinend verursachte also die Inanspruchnahme der Antitoxinproduktionsstätte anfangs doch eine negative Phase. Vierzehn Tage nach der ersten Injektion war jedoch schon bei

allen Patienten eine Steigerung des Antitoxintiters nachweisbar.

Es fehlte allerdings auch nicht an einem Fehlschlag, der das ganze Verfahren diskreditieren konnte. In einem Säuglings- und Kleinkinderheim in Baden bei Wien wurde im September 1924 wegen einer vorgekommenen Diphtherieerkrankung eine aktive Immunisierung bei ungefähr 40 Kindern vorgenommen. Von diesen Kindern starben 6 unter den typischen lokalen und allgemeinen Erscheinungen einer Diphtherie-Toxinvergiftung, eine Reihe anderer Kinder zeigte an der Injektionsstelle mehr oder weniger starke Hautnekrosen. Dieser unglückliche Ausgang kann aber nicht der aktiven Immunisierung im Prinzip zur Last gelegt werden. Die 6 Todesfälle betrafen in der Hauptsache junge Säuglinge, die entgegen der strengen Vorschrift in zu jugendlichem Alter der Gefahr der Toxinüberschwemmung ausgesetzt wurden. Überdies soll das Injektionsmaterial nicht einwandfrei gewesen sein.

Das Problem der aktiven Immunisierung schien also mit den überneutralisierten Gemischen gelöst. Es waren aber gleichzeitig zwei andere Verfahren ersonnen, die den gleichen Erfolg versprachen, wenn auch auf ganz verschiedenen Wegen. Daher ist es bisher nicht zu einer einheitlichen Art der Immunisierung in den Kulturländern gekommen. Das eine der Verfahren benutzt nach dem Vorbilde der Schutzpockenimpfung abgeschwächte, aber lebende Erreger zur Impfung. Es werden nach den Angaben von Böhme und Riebold Diphtheriebazillen abgeschwächt, also ihrer virulenten Eigenschaft beraubt, und die Aufschwemmung, wie eine Vaccine, mittels Impflanzette in etwa 20 Impfschnitte der Haut eingebracht. Diese Vaccination mit dem Impfstoff, Diphkutan genannt, erzeugt kleinste Knötchen in den Impfschnitten, eine geringe Lokalreaktion, aber keine Allgemeinreaktion. Müller und Meyer erprobten auch diese Methode der Immunisierung und fanden, gemessen an der Schick'schen Probe, einen Anstieg des Antitoxintiters wie bei der Injektion von T. A. I und T. A. II. Der Nachteil besteht aber erstens in der großen Zahl der notwendigen Impfschnitte — es ist doch nicht leicht, ein Kind bis zum zwanzigsten Impfschnitt zum Stillhalten zu bewegen —, und zweitens und hauptsächlich waren diese abgeschwächten Diphtheriebazillen nicht lange genug lebensfähig. Der Impfstoff ist nur sehr begrenzt haltbar. Proben, die an der Infektionsabteilung der Düsseldorfer Kinderklinik mit einzelnen Kapillarröhrchen des Diphkutan angestellt worden waren, hatten gezeigt, daß die Diphtheriebazillen abgestorben waren. Auch ist anzunehmen, daß die schon stark abgeschwächten Bazillen schnell

vollkommen abgetötet werden, sobald sie mit dem Körperserum in Berührung kommen. Sogar hochvirulente Bazillen werden auf diese Weise schnell avirulent, wie Killian im Tierexperiment zeigen konnte. Er verfütterte u. a. Diphtheriebazillen und konnte feststellen, daß die Bazillen durch die Schleimhaut der Verdauungswege in den Körper eindringen können, daß sie aber nach der Durchwanderung stark verändert sind. Sie zeigten Degenerationsformen, Virulenzverlust, stark verzögertes Wachstum sowie eine allgemeine Herabsetzung der Lebensfähigkeit.

Obwohl das Prinzip der Immunisierung mit lebenden Diphtheriebazillen der reinen Immunisierung mit Toxin überlegen sein kann, weil es gegen den Diphtheriebazillus im ganzen Antikörper produzieren läßt, und nicht nur gegen sein Toxin, so ist es wegen der genannten Mängel bisher nicht in größerem Maße verwandt worden.

Das zweite Verfahren sucht wieder mit Diphtherietoxin zu immunisieren, benutzt aber kein Antitoxingemisch, sondern nur Toxine, denen die gefährliche Wirkung durch Zusatz von Formaldehyd (4 ccm auf 1 Ltr. frisch filtrierten Diphtherietoxins) und durch vierwöchige Hitzeeinwirkung im Brutschrank genommen ist. Die antigene Fähigkeit, Antitoxinproduktion zu veranlassen, wird durch diese Behandlung nicht vermindert, und so hat sich das von Ramon hergestellte und von ihm Anatoxin genannte Mittel nach den Angaben zahlreicher Autoren bewährt. Besonders im Ausland, in Frankreich, Italien, Rußland und in den nordischen Ländern, ist es zur aktiven Immunisierung großen Stils mit Erfolg angewandt worden, während man in Deutschland verhältnismäßig wenig Versuche damit gemacht hat. Geimpft wird mit dem Ramon'schen Anatoxin im allgemeinen in der Weise, daß man zum ersten Male 0,4—0,5 ccm subcutan injiziert und nach etwa 10—20 Tagen bei der zweiten Injektion 1,0 ccm. Zwei Injektionen sollen in den meisten Fällen genügen, um eine selbständige Antitoxinproduktion anzuregen. Nur selten ist dazu eine dritte Impfung erforderlich. Auch nach diesen Injektionen wurden, wie bei den Toxin-Antitoxingemischen, Allgemeinreaktionen nicht beobachtet, nur eine mehr oder weniger große Rötung, Infiltration und Schmerzhaftigkeit tritt an der Injektionsstelle auf, die schon nach 48 Stunden in den meisten Fällen wieder abgeklungen ist.

Fast alle Autoren berichten über gute Erfolge bei der Anwendung von Anatoxin zur aktiven Immunisierung. Ponce de Léon beobachtete, daß 192 Schick positiv reagierende Kinder nach Injektionen von Anatoxin sämtlich Schick-negativ wurden; es war also ein 100%iger Erfolg erreicht. 22% der

Kinder reagierten schon nach einer Injektion — 20 Tage nach der Injektion — Schick negativ, 76% nach zwei Injektionen und nur 2 Prozent mußte dreimal gespritzt werden. Zoeller, Martin, Loiseau, Lereboullet, Boulanger-Pilet und Gournay hatten fast ebenso gute Erfolge zu verzeichnen. Vogel hatte durch den Vergleich epidemiologischer Verhältnisse bei geimpften und nichtgeimpften Kindern Gelegenheit, den Wert der Immunisierung kennen zu lernen. Auf dem Lande (auf Mors) wo die Kinder durchgeimpft werden konnten, hörten die Diphtheriefälle praktisch auf, während in der Stadt Nyköbing, wo nur ein kleiner Teil der Kinder geimpft wurde, kein Rückgang an Diphtherieerkrankungen zu bemerken war. Nassau, der etwa 100 Kinder im Kindererholungsheim Borgsdorf bei Berlin mit dem Ramonschen Anatoxin geimpft hat, bezweifelt die Brauchbarkeit und Wirksamkeit dieses Mittels zur Immunisierung gegen Diphtherie nicht. Er mahnt jedoch zur Vorsicht bei der Anwendung des Verfahrens in geschlossenen Anstalten, aus Gründen, die ich noch weiter unten erörtern werde.

Zwei Nachteile haften jedoch allen drei Immunisierungsmethoden noch an. Die Impfung erzeugt eine oft sehr schmerzhafte Lokalreaktion, und dann ist es erforderlich, mehrfach zu impfen, um einen genügend hohen Anstieg des Antitoxintiters zu erhalten. Ein Verfahren, das diese Mängel beseitigt, müßte als Methode der Wahl für die Immunisierung gegen Diphtherie erscheinen. Ein solches Mittel ist angeblich in dem T.A.F. der Behring-Werke gefunden.

Die Forschungen und Studien, die zu diesem Erfolg geführt haben, gehen bis auf Ehrlich zurück. Schon lange war bekannt, daß Toxine und Antitoxine keine feststehenden Größen sind, die man zusammen addieren kann, um ein rechnerisch ermitteltes Gemisch zu erhalten. Der Grund dafür ist die komplizierte Zusammensetzung des Diphtheriegiftes. Ehrlich unterscheidet in jedem Diphtheriegift drei Stoffe, Toxin, Toxoide und Toxone — nach ihrer verschiedenen Affinität zu besonderen Körperzellen —, die in jeder Diphtheriekulturbouillon in wechselnder Menge vorhanden sind. Fügt man zu einem solchen Diphtheriegift Antitoxine zu, so kommt es wegen der verschiedenen Affinität der einzelnen Giftbestandteile zum Antitoxin zu Verschiebungen in dem Toxin-Antitoxingefüge, die bis heute noch nicht geklärt, ja, nicht einmal genau nachweisbar sind. Dadurch haften den Toxin-Antitoxingemischen einige, nicht einmal ganz geringe Ungenauigkeiten an. Eine andere Ungenauigkeit bestand darin, daß der Wert eines Diphtheriegiftes — nach Ehrlich der L_o-Wert — bzw. die

Neutralität, Unter- oder Überneutralität der Toxin-Antitoxingemische im Tierversuch am Meerschweinchen bestimmt wurde. Dadurch konnten natürlich nur annähernde, nie absolut gleiche Werte festgstellt werden, wegen der individuell verschiedenen Empfindlichkeit der Versuchstiere. Als den L_o-Wert eines Diphtheriegiftes bezeichnet Ehrlich diejenige Menge des Giftes im ccm, die mit mit einer A. E. gemischt, für ein Meerschweinchen bei subkutaner Injektion soweit neutralisiert wird, daß an der Einstichstelle bei der Tötung des Tieres am zweiten Tage nach der Injektion eben noch eine erkennbare Reaktion vorhanden ist. Bis vor einigen Jahren war dies die einzige Möglichkeit, die Toxin-Antitoxingemische auf ihre Neutralität zu prüfen.

Neuerdings hat man ein anderes Verfahren, um die Neutralität eines Diphtheriegiftes festzustellen, die Ausflockung von Toxin und Antitoxin im Reagenzglas. Im Jahre 1909 bemerkten Calmette und Massol zuerst beim Mischen von Schlangengift mit Heilserum eine Flockung. Dasselbe wurde bald, allerdings erst nach Anwendung von umständlichen Methoden, auch beim Mischen von Diphtherietoxin und Antitoxin festgestellt. Praktischen Wert erlangten diese Feststellungen erst durch die Arbeiten und Versuche Ramon's (1922). Er mischte Gift in fallenden Mengen mit Antitoxin in einem Wasserbad bei 40° und beobachtete, daß schon bald in einem Reagenzglas eine starke Flockung vorhanden war, während in den mit kleineren Mengen Antitoxin vermischten Reagenzgläsern die Flockung immer später und immer spärlicher auftrat. Eine genaue Untersuchung des zuerst und am stärksten flockenden Reagenzglases ergab, daß hier Toxin und Antitoxin genau neutralisiert sind. In der über den Flocken stehenden Flüssigkeit konnte weder in vivo noch in vitro eine Spur Toxin oder Antitoxin nachgewiesen werden. S. Schmidt, Reneaux und andere haben dasselbe bestätigt. Es wurde durch diese Feststellung Ramon's möglich, den wirklichen Neutralisationspunkt eines Toxin-Antitoxins zu bestimmen und damit auch eine exakte Wertung des Diphtheriegiftes vorzunehmen. Der nach dieser Flockungsmethode bestimmte Wert eines Diphtheriegiftes mird mit L_f bezeichnet, und man versteht unter diesem L_f-Wert die Giftmenge in 1 ccm, die mit einer A. E. eine optimale Flockung ergibt. Da diese nur bei der Neutralisation auftritt, so ist L_f gleichzeitig der Neutralisationswert eines Giftes. Theoretisch betrachtet müßte der L_f-Wert dem L_o-Wert ziemlich, wenn nicht ganz gleich sein. H. Schmidt und W. Scholz konnten im allgemeinen auch eine ziemliche Übereinstimmung feststellen. Glenny, Sordelli und Sepra fanden dagegen, daß diese beiden Werte oft nicht unerheblich voneinander abweichen.

Über den eigentlichen Vorgang der Flockung sind verschiedene Hypothesen aufgestellt worden. Nach H. Schmidt könnte die Flockung durch andere im Serum und in der Bouillon befindlichen Stoffe bedingt und „die Bindung von Toxin und Antitoxin an diese Flocken nur ein auf Adsorption beruhender Vorgang sein"; oder es könnten gleichzeitig auch mehrere Flockungsvorgänge übereinander lagern. Vielleicht handelt es sich auch um eine Bakterieneiweiß-Antieiweiß-Reaktion, denn in jedem zur Immunisierung von Pferden verwandten Diphtheriekulturfiltrat findet sich immer auch Bakterieneiweiß, wenn auch nur in Spuren. Daher muß das von den Pferden produzierte Antiserum auch die Fähigkeit haben, Diphtheriebakterieneiweiß zu praecipitieren. Jedenfalls ist die Flockung, wie H. Schmidt in serologischen Versuchen einwandfrei festgestellt hat, nicht eine durch das Serum hervorgerufene Agglutination, sondern eine Praecipitation.

Die Feststellung, daß in einem genau neutralisierten Gemisch die über den Flocken stehende Flüssigkeit weder Toxin noch Antitoxin enthält, — das Gift und Gegengift also ganz an die Flocken gebunden ist — mußte den Gedanken nahelegen, die Flocken zur Immunisierung am Tier zu erproben. H. Schmidt hat als erster diese Versuche unternommen und war überrascht von dem guten Immunisierungserfolg bei den Tieren. Zudem zeigte das Tierexperiment, daß das in den Flocken befindliche Toxin-Antitoxin viel fester aneinander gebunden ist, als bei den bisherigen T. A.-Gemischen, und daß infolgedessen die Aufspaltung im Körper noch bedeutend langsamer vor sich geht. Aus dieser Tatsache ergaben sich zwei Vorteile. Einmal war es wegen der starken Bindung möglich, große Giftmengen auf einmal zu injizieren, ohne dadurch irgendwelche Giftschädigungen befürchten zu müssen. H. Schmidt konnte z. B. einem Kaninchen 3000 an Flocken gebundene Gifteinheiten injizieren, ohne daß es zugrunde ging. Zweitens bedeutet das langsame Freiwerden von minimalsten Toxinmengen einen Dauerreiz, der zur stärksten Antikörperproduktion anregt.

Als zweckmäßigste Form für die Immunisierung mit den Toxin-Antitoxinflocken hat sich die Suspension der Flocken in einer 0,9% NaCl-Lölung herausgestellt, der 0,5% Karbol zugesetzt ist. Durch Zentrifugieren und sechsmaliges Waschen in physiologischer Kochsalzlösung werden die Flocken vorher möglichst von den überstehenden Bouillonbestandteilen befreit. Die hautreizenden, oft schmerzhaften Infiltrate hervorrufenden Eiweißsubstanzen werden dadurch weitgehend eliminiert. Die Injektionen müssen also reaktionslos oder fast reaktionslos aufgenommen wer-

den. Die Dauerwirkung des freiwerdenden Toxins mußte ferner eine ebenso ständige Antitoxinbildung hervorrufen, so daß mit dem Erfolg einer einmaligen Injektion gerechnet werden konnte. Eine klinische Prüfung dieser Vermutungen erschien angebracht, sie wurde daher in der Infektionsabteilung der akademischen Kinderklinik in Düsseldorf vorgenommen, gleichzeitig auch an der medizinischen Abteilung der Magdeburger Krankenanstalt Sudenburg.

Der Bericht der Magdeburger Klinik, der vor einigen Wochen erschien, sei vorweggenommen. Eberhard, der die Versuche durchführte, hat in der Zeit vom Juni 1925 bis zum April 1927 im ganzen 257 Personen mit dem Schutzmittel T. A. F. (Toxin-Antitoxin-Flocken) geimpft. 9 Personen wurden dreimal, 33 Personen zweimal und 215 einmal geimpft. Der weitaus größte Teil der Patienten wurde subkutan mit einer Dosis von 0,5 ccm für Kinder, 1,0 ccm für Erwachsene gespritzt. 14 Personen wurden intramuskulär geimpft in der Annahme, daß durch die Milchsäure des Muskels eine schnellere Auspaltung vor sich gehen würde. Wurden die Patienten zwei- oder dreimal gespritzt, so erfolgte die zweite bzw. dritte Injektion jedesmal 3 Wochen nach der vorherigen.

Die Injektionen wurden von allen Geimpften gut vertragen. Allgemeinreaktionen wurden in keinem Fall beobachtet. Lokalreaktionen traten nur in seltensten Fällen in Form geringer Rötung und Schwellung auf. Schmerzhaftigkeit zeigte sich nur nach intramuskulärer Injektion.

Der Erfolg der Impfung wurde lediglich — vor und nach der Impfung — durch die Römersche Intrakutanprobe am Meerschweinchen festgestellt. Bei 136 Personen konnte diese Feststellung nach der Impfung in ziemlich regelmäßigen Intervallen vorgenommen werden. Vor der Impfung betrug der Antitoxintiter bei allen Patienten durchschnittlich 1,50 A. E. im ccm Blut. Schon nach 8 Tagen war bei 18 Impflingen ein Ansteigen des Antitoxintiters um das Zweieinhalbfache festzustellen, und weiter stieg der Antitoxingehalt von Woche zu Woche stetig, bis er nach 4—6 Monaten mit dem 107—112 fachen Wert des Anfangstiters — 2 1/5—2 1/4 A. E. im ccm Blut — sein Maximum erreichte. Als wichtiger Erfolg kann ferner die Tatsache angesehen werden, daß der Anstieg des Antitoxins bei einmaliger und mehrmaliger Impfung derselbe war. Ebenso wurden bei der subkutanen Injektion dieselben günstigen Ergebnisse festgestellt wie bei der intramuskulären Applikation. Eberhard hält daher T. A. F. wegen der „guten Verträglichkeit, Einfachheit und Harmlosigkeit der Anwendung, der raschen Steigerung des

Antitoxingehaltes im Blut und der Dauerwirkung — soweit bisher wenigstens beobachtet — der erreichten Immunität" für den zur Zeit brauchbarsten Impfstoff zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie.

Die Ergebnisse der von Fräulein Professor Dr. Meyer an der Düsseldorfer Klinik vorgenommenen Untersuchungen habe ich auf ihre Anregung hin zusammengestellt und kritisch gesichtet. Es wurden im ganzen 45 Kinder immunisiert. Vor der ersten Immunisierung war bei allen der Antitoxintiter nach Schick und Römer festgestellt worden. Die Prüfung nach Römer haben die Behringwerke freundlicherweise übernommen, wofür ihnen auch an dieser Stelle gedankt sei. Den Kindern bis zum 6ten Jahre wurde 0,5 ccm, Kindern von 6 bis 12 Jahren 0,8 ccm subkutan in den Oberarm injiziert. Zuweilen mußte die Dosis nach dem Körpergewicht und Allgemeinzustand bemessen werden, so daß ältere Kinder in etwas reduziertem Zustand nur 0,5 ccm erhielten. Einem Mädchen von 12 Jahren wurde 1,0 ccm injiziert. Nach einer Anregung von H. Schmidt wurde die Dosis jeweils geteilt, und je 0,25 bzw. 0,4 bzw. 0,5 ccm in jeden Oberarm gespritzt. Das Auftreten einer Lokalreaktion soll — wie das auch Eberhard erwähnt — durch dieses Verfahren noch weiter verringert werden. Nach etwa 9 Wochen wurde erneut der Antitoxingehalt nach Römer festgestellt, auf eine zweite Schick-Reaktion aber verzichtet, weil die intrakutane Einverleibung von Toxin selbst wieder Antitoxinproduktion erzeugen konnte, und das Ergebnis der T. A. F.-Injektion dadurch beeinträchtigt, bzw. nicht einwandfrei beurteilt werden konnte. 18 Kinder konnten wegen vorzeitiger Entlassung aus der Klinik dieser Nachprüfung nicht unterzogen werden.

Epikrise zu Tabelle A.

In der Tabelle A sind die Fälle zusammengestellt, deren Antitoxingehalt gestiegen ist. Die meisten hatten einen Anfangstiter von wenig über oder unter 1/50 A. E. im ccm Blut. Etwa die Hälfte war auf 1/20 A. E. zu bringen, also auf den Gehalt an Gegengift, der zur Abwehr einer Infektion ausreichen würde. Bei einem Kind stieg sogar der Antitoxingehalt auf das Zehnfache an, von 1/20 auf 1/2 A. E. im ccm Blut. Bei diesen Kindern hatte also die Immunisierung einen vollen Erfolg. Erfahrungsgemäß ist aber bei schon vorhandenem Vermögen Gegengift zu bilden, leichter ein Anstieg zu erreichen, als bei bisher mangelnder Antitoxinbildung diese erst zu erwecken. Bei den übrigen Kindern dieser Reihe stieg der Antitoxintiter zwar auch, erreichte aber nicht die zur Feiung nowendige Höhe.

Tabelle A.

	Name	Alter	Schick Ergebnis	Schick am	Antitoxin im Blut Ergebnis	Antitoxin im Blut am	T.A.F.-Injektion Dosis	T.A.F.-Injektion am	Antitoxin im Blut Ergebnis	Antitoxin im Blut am
1	B. Ka.	12 J.	+	18. 11. 26.	über $^1/_{50}$ A. E.	3. 6. 27.	1.0	2. 6. 27.	über $^1/_{20}$ A. E.	8. 8. 27.
2	J. Fr.	4 J.	+	18. 11. 26.	gut $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	gut $^1/_{20}$ A. E.	„ „ „
3	H.v.Sch.	9 J.	+	18. 11. 26.	über $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	über $^1/_{20}$ A. E.	„ „ „
4	F. Vo.	6 J.	+	18. 11. 26.	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	gut $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
5	W. Scho.	10 J.	+	3. 6. 27.	über $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.8	10. 6. 27.	über $^1/_{20}$ A. E.	„ „ „
6	J. Ba.	4 J.	+	3. 6. 27.	gut $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	über $^1/_{20}$ A. E.	„ „ „
7	R. Rü.	12 J.	+	1. 6. 27.	besser als $^1/_{20}$ A. E.	30. 6. 27.	0.8	4. 7. 27.	$=^1/_{20}$ A.E.	„ „ „
8	W. Wa.	8 J.	+	3. 6. 27.	$^1/_{50}$ A. E.	3. 6. 27.	0.8	10. 6. 27.	gut $^1/_{20}$ A. E.	31. 8. 27.
9	H. Sta.	10 J.	+	3. 6. 27.	knapp $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.8	„ „ „	gut $^1/_{50}$ A. E.	8. 8. 27.
10	A. Schö.	9 J.	+	3. 6. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.8	„ „ „	$=^1/_{50}$ A.E.	„ „ „
11	M. Wi.	6 J.	++	1. 7. 27.	knapp $^1/_{50}$ A. E.	30. 6. 27.	0.8	4. 7. 27.	über $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
12	H. Ha.	10 J.	+	3. 6. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	3. 6. 27.	0.8	10. 6. 27.	$=^1/_{50}$ A.E.	„ „ „
13	C. Le.	$7^3/_4$ J.	+	3. 6. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.8	„ „ „	ca. $^1/_{50}$ A. E.	31. 8. 27.
14	J. Schm.	6 J.	+	3. 6. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	ca. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „

Aus äußeren Gründen, Entlassung der Kinder aus der Klinik und Unmöglichkeit sie wieder zu erreichen, konnte die Untersuchung des Blutes nur einmal vorgenommen und nicht weiter fortgeführt werden. Da aber nach allen Erfahrungen der Antitoxingehalt bis zum vierten Monat nach der Immunisierung ansteigt, so ist auch bei diesen Kindern mit einem zum Schluß höheren Antitoxingehalt zu rechnen.

Im Anschluß an diese Reihe sei ein Erfolg der Immunisierung berichtet, der sich in der Praxis durch das Gefeitsein gegen Diphtherie ergeben hatte. Ein 8jähriger Junge, Werner H., der eine abnorme Widerstandsunfähigkeit gegen den Diphtheriebazillus durch eine viermalige Erkrankung an Di-

phtherie gezeigt hatte, war am 12. 8. in der Klinik mit 0,8 ccm T. A. F. immunisiert worden und hatte die Injektion reaktionslos vertragen. Drei Wochen später erkrankte er erneut an Rachendiphtherie. Daraus ging zunächst eine nicht verminderte, vielleicht eher erhöhte Wehrlosigkeit gegen Diphtherie hervor. Es muß also auf eine negative Phase in den ersten Wochen nach der Immunisierung geschlossen werden. Die gleiche Schlußfolgerung zieht Nassau aus seinen Beobachtungen in einem Kinderheim, in dem drei Kinder 14 Tage nach der Immunisierung mit dem Ramonschen Anatoxin an Diphtherie erkrankten. Das Kind Werner H. zeigte dann wenige Monate später aber doch den endlichen Erwerb von Immunität, denn am 20. 1. 28 erkrankte seine Mutter an einer ziemlich schweren Rachendiphtherie. Das Kind war mehrere Tage mit der schon erkrankten Mutter noch im engen Kontakt und blieb frei von Diphtherie. In Anbetracht der ungewöhnlich häufigen früheren Erkrankungen ist dieses Verschontbleiben bei ausgesprochener Infektionsangelegenheit auf die Immunisierung zurückzuführen.

Epikrise zu Tabelle B.

In der zweiten Tabelle sind die Kinder zusammengestellt, deren Antitoxingehalt sich nicht oder doch nicht merklich verbesserte. Die Kinder hatten in der Mehrzahl vor der Immunisierung schon einen Antitoxintiter von 1/50 A. E. im ccm Blut. Sie blieben auf diesem Gebiet stehen, oder hatten doch nur sehr geringe Tendenz zum Anstieg. Ein Kind hatte sogar bei der Nachprüfung einen geringeren Antitoxingehalt, doch ist dieser Abstieg mit Wahrscheinlichkeit auf eine intercurrende Senkung des Immunitätsvermögens durch eine Erkrankung an Ruhr zurückzuführen. Die Prüfungen auf den Antitoxingehalt nach Römer sind im Marburger Institut nur mit einer begrenzten Zahl von Serumverdünnungen ausgeführt, so daß Unterschiede zwischen 1/75 und 1/50 A. E. nicht zum Ausdruck kommen. Wenn also auch bei dem einen oder anderen Kind vielleicht ein Ansatz zu gesteigerter Antitoxinproduktion zu bemerken ist und wahrscheinlich bei erneuter Prüfung in erhöhtem Maße festzustellen wäre, so erreicht doch bei all diesen Kindern der Titer nicht die für eine Immunität nötige Höhe. Damit ist aber der einmaligen Injektion von T. A. F. das Urteil gesprochen, denn wenn es bei einer Reihe von Kindern nicht gelingt, durch den Dauerreiz des ständig freiwerdenden Toxins den Antitoxingehalt im Laufe von 1 bis 2 Monaten auf 1/30—1/20 A. E. im ccm Blut zu bringen, so ist bei Massenimpfungen für die Mehrzahl der Kinder mit einem Erfolg

der einmaligen Injektion nicht zu rechnen. Dieser erwartete Vorteil des T. A. F.-Schutzmittels hat sich also nach den Erfahrungen der Düsseldorfer Klinik nicht eingestellt.

Tabelle B.

	Name	Alter	Schick Ergebnis	Schick am	Antitoxin im Blut Ergebnis	Antitoxin im Blut am	T.A.F.-Injektion Dosis	T.A.F.-Injektion am	Antitoxin im Blut Ergebnis	Antitoxin im Blut am
1	H. He.	4 J.	+	18. 9. 26.	unter $^1/_{50}$ A. E	3. 6. 27.	0.6	2. 6. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	8. 8. 27.
2	W. Ke.	9 J.	+	3. 6. 27.	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	10. 6. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
3	A. Di	9 J.	+	„ „ „	gut $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.8	„ „ „	über $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
4	H. Se.	$2^3/_4$ J.	+	„ „ „	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	unter $^1/_{100}$ A E.	2. 9. 27.
5	H. En.	$2^1/_2$ J.	+	„ „ „	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	unter $^1/_{50}$ A. E.	21. 8. 27.
6	A. De.	13 J.	+	1. 7. 27.	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	30. 6. 27.	0.8	4. 7. 27.	unter $^1/_{50}$ A. E.	21. 8. 27.
7	S. Ma.	2 J.	++	„ „ „	unter $^1/_{100}$ A.E.	„ „ „	0.5	„ „ „	unter $^1/_{100}$ A.E.	8. 8. 27.
8	J. Ja.	5 J.	+	„ „ „	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
9	R. Be.	3 J.	+	„ „ „	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
10	M. Ma.	$2^1/_2$ J.	+	„ „ „	weit unt. $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „	0.5	„ „ „	unter $^1/_{50}$ A. E.	„ „ „
11	E. Stu.	11 J.	+	3. 6. 27.	etwa $^1/_{100}$ A.E.	„ „ „	0.8	10. 6. 27.	= $^1/_{100}$ A.E.	„ „ „
12	H. Ar.	5. J.	+	„ „ „	etwa $^1/_{100}$ A.E.	„ „ „	0.5	„ „ „	— $^1/_{100}$ A.E.	„ „ „

Nr. 4 erkrankte intercurrent an Ruhr.

Dagegen kann die gute Verträglichkeit der Flocken durchaus bestätigt werden. Allgemeinreaktionen werden überhaupt nicht beobachtet. Lokalreaktionen traten bei 10 von 45 gespritzten Kindern auf, meist nur als flüchtige kleine Rötung und Infiltration. Es wird bei diesen auch ausdrücklich verwerkt, daß es sich um exsudative Kinder mit sehr empfindlicher Haut gehandelt hat.

Anhangsweise sei erwähnt, daß zur Kontrolle 3 Schick-negative Kinder, die auf ihren Antitoxingehalt mitgeprüft wurden, spontan einen etwa gleichen Anstieg des Antitoxintiters zeigten, wie die immunisierten Kinder. Diese Tatsache läßt die guten Er-

folge kritischer und skeptischer werten und zudem zeigt sie, daß eine in Gang befindliche Antitoxinproduktion spontan ansteigt, oder daß unterschwellige Infekte, wie sie in der Großstadt bzw. bei dem Krankenmaterial einer Infektionsklinik die Individuen treffen, Bildung und Anstieg von Antitoxin in gleichem Ausmaß bewirken können, wie der plötzliche Anstoß durch die einmalige Injektion.

Zusammenfassung.

Nach kritischer Besprechung der bisher geübten Verfahren zur aktiven Immunisierung gegen Diphtherie wird über die Ergebnisse der Injektion des Diphtherieschutzmittels T. A. F. an 27 Kindern berichtet.

Eine ausreichende, bei Infektionsangelegenheit sicher schützende Immunität konnte durch die einmalige Injektion des Mittels nur bei einem geringen Prozentsatz — 7 von 26 Kindern — erreicht werden. Weitere 7 konnten zu einem Anstieg des Antitoxintiters im Blut gebracht werden.

12 Kinder erwiesen sich als refraktär. Eine einmalige Injektion des Mittels T. A. F. genügt nach diesen Fstsstellungen also nicht in jedem Falle, um einen ausreichenden Anstieg des Antitoxintiters zu erreichen.

Als Vorteil des Verfahrens kann die reaktionslose Aufnahme, besonders das Fehlen von Allgemeinreaktionen bezeichnet werden.

Literatur.

1. J. Bauer: Über die Prophylaxe der Di. nach v. Behring. .Dtsch. med. Woch. 1914, Nr. 12.
2. Derselbe: Beiträge zur aktiven Immuisierung gegen Diphtherie. Arch. f. Kinderheilk. Bd. 66, 1918, S. 414.
3. v. Behring: Über ein neues Di.-Schutzmittel. Dtsch. med. Woch. Jg. 39, Nr. 19, 1913.
4. Bieber: Untersuchungen über die Schutzwirkung des Behringschen Diphtherieschutzmittels T.A. in der Praxis. Dtsch. med. Wochenschr. Jg. 46, Nr. 43, 1920.
5. Blumenau: Über die aktive antidiphtheritische Immuisierung der Kinder nach dem Prinzip von S. K.Dezerjgowsky. Jahrb. f. Kinderh., Bd. 74, 1911.
6. W. Böhme: Diphtherieschutz durch Immunisierung mit lebender Diphtherielymphe. Zeitschr. f. Immunitätstherapie, Bd. 46, 1926.
7. Busson, Bruno u. E. Löwenstein: Über aktive Schutzimpfung bei Diphtherie. Zeitschr. f. d. ges. exp. Md. Bd. 11, H. 5—6, 1920.
8. R. Degkwitz: Diphtherieprobleme. Klin. Woch. Jahrg. 5, Nr. 49, 1926.
9. Deicher u. Agulnik: Über gehäuftes Auftreten ungewöhnlich bösartiger Diphtherie. Dtsch. med. Woch. Nr. 20, 1927.
10. Dzerjgowsky:Aktive und passive Immunität gegen Diphtherie. Mon. Schr. f. Kinderheilk. 1912, S. 851, Przeglad lekrski, Nr. 35—36.
11. Derselbe:Über die aktive Immunisierung gegen Diphtherie. Russki Wratsch 1919, Nr. 22, Zeitschr. f. Immun. Forschg. 1910, S. 602.
12. H. A. Eberhard: Beiträge zur aktiven Diphtherieimmunisierung. Zeitschr. f. Hygiene und Infekt. Krankht., Bd. 105, S. 614.
13. Derselbe: Ergebnisse der aktiven Diphtherieimmunisierung mit T.A.F. nach H. Schmidt. Detsch. med. Woch. Nr. 3, 1928.
14. Hahn u. Sommer: Praktische Erfahrungen mit dem von Behringschen Schutzmittel gegen Diphtherie. Dtsch. med. Woch. Nr. 1, 1914.
15. Helmreich:Die aktive Immunisierung gegen Diphtherie und die Stellungnahme der österrechiischen Regierung anläßlich vorgekommener Todesfälle. Klin. Woch. Jahrg. 4, Nr. 35, 1925.
16. K. Kassowitz: Methodik der Diphtherieprophylaxe. Dtsch. med. Woch. Jahrg. 47, Nr. 29, 1921.
17. Kellog, Wilfred and Jda May Stevens: Some observations regarding diphtheria immunity. Journ. of the Americ. med. assoc. Bd. 89 Nr. 4, 1927. Ref. im Congreß-Centr.Bl. f. d. ges. inn. Medizin und ihrer Grenz-Gebiete, 1928.
18. Killian: Über die Umwandlung pathogener Bakterien beim Durchtritt durch die Schleimhaut der Verdauungswege. Zeitschr. f. Hyg. und Inf.-Krankh. Bd. 102, Heft 1—2, 1924.
19. Kißling: Fünfte Mitteilung über von Behring's Diphtherievaccine. Dtsch. med. Wochenschr. 1913, S. 2500.
20. Kochmann: Zur Frage der aktiven Diphtherieimmunisierung. Klin. Wochenschr. Jahrg. IV, Nr. 40, 1925.

21. E. Königsberger: Monocyten-Angina oder maligne Diphtherie. Dtsch. med Wochenschr. Nr. 21, 1927.
22. Lereboullet, Boulanger-Pilet et Gournay: La pratique de la prophylaxie actuelle de la diphthérie. Applications respectives du sérum purifié et du vaccin antidiphthérique. Journ. med. francaise., Bd. 15, Nr. X, 1926.
23. E. Löwenstein: Über Immunisierung mit atoxischen Toxinen. Dtsch. Med. Wochenschr., Jahrg. 47, Nr. 29, 1921.
24. Martin et Loiseau: L'immunisation antidiphtérique par l'anatoxine. Journ. med. franc. Bd. XV, Nr. 10, 1926.
25. J. Müller u. H. Meyer: Diagnostik und Immunisation diphtheriegefährdeter Kinder. Zeitschr. f. Kinderheilk. Bd. 39, Hft. 4, 1925.
26. E. Nassau: Über Erfahrungen bei der Prophylaxe gegen Diphtherie mit dem Ramon'schen Antitoxin. Dtsch. med. Wochenschr. Nr. 26, 1927.
27. H. Opitz u. G. Meyer: Kombinierte aktive und passive Immunisierung gegen Diphtherie. Arch. f. Kinderheilkunde, Bd. 82, H. 1, 1927.
28. H. Opitz: Intracutane Diphtherietoxine-Reaktion nach Schick bei Immunisierung gegen Diphtherie. Klin. Wochenschr. Jahrg. 6, Nr. 36, 1927.
29. Derselbe: Immunisierungsversuche gegen Diphtherie beim Menschen. Tagung der Dtsch. Ges. f. Kinderheilk. Jena. 12.—14. 5. 1921. Ref. Central-Bl. f. d. ges. Kinderheilkde. Bd. 11, 1921, S. 204.
30. Ponce de Léon: Die Diphtherieimpfung durch das Antitoxin. Rev. med. latino-americ. Jg. 11, Nr. 123, 1925. Ref. Zentr.Bl. f. d. ges. Kinderheilk. Bd. 19, S. 564.
31. Ramon: L'anatoxine diphthérique et les anatoxines en général. Etude expérimentale (Revue). Journ. méd. franc. Bd. 15, Nr. 10, 1926.
32. H. Schmidt u. W. Scholz: Studien zur Kenntnis der Eigenschaften von Diphtherie-Toxin-Antitoxingemischen:
I. Beziehung zwischen der Neutralisation in vivo (L) und der Neutralisation in vitro (Lf) bei Diphtheriegiften. Arch. f.Hyg. Bd. 95, 1925, S. 308.
III. Die Beziehungen der direkten Giftwirkung des Diphtherietoxins zu seiner Bindungsfähigkeit mit Antitoxin. Zugleich ein Beitrag zur Vorstellung über die Natur des Di.-Toxins. Arch f. Hyg. Bd. 96, 1926, S. 172.
V. Die immunisierende Wirkung der bei Di.-T.A.-Bindungen auftretenden Flocken. Arch. f. Hygiene, Bd. 96, 1926, S. 251.
VI. Zur Kenntnis des Flockungsvorganges in Di. T.A.-Gemischen. Arch. f. Hyg. Bd. 96, 1926, S. 294.
33. H. Schmidt: Die Methode der Wertbestimmung von Di.-Toxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Kinderheilk. 1925.
34. Derselbe: Zur Kenntnis der Natur der Di.-Toxin-Antitoxin-Flockung. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Therap. Bd. 48, 1926.
35. Vogel C. C. C.: Einige Mitteilungen über das Auftreten der Diphtherie auf Mors, nach Einspritzungen von Di.-Antitoxin. Ungeskrift. f. Laeger. Jg. 89, Nr. 32. 1927. Ref. im Kongreßzbl. f. d. ges. inn. Med. u. ihre Grenzgebiete, 1928.
36. Zoeller: La vaccination antidiphthérique par l'anatoxine; des considérations de pathologie générale que suggère son application en milieu épidémique. Bull. de l'acad. de méd. Bd. 95. Nr. 10. 1926.

Lebenslauf.

Als Sohn des Pfarrers G. Rummeld wurde ich zu Bochum-Werne geboren. Zunächst besuchte ich die Volksschule in Werne, und darauf die humanistischen Gymnasien in Bochum und Gütersloh. Die Reifeprüfung legte ich 1922 ab. Während der vorklinischen Semester studierte ich in Münster, Tübingen und Freiburg, als Kliniker in Berlin, München und Düsseldorf. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 17. Dezember 1927 in Düsseldorf mit dem Prädikat „Sehr gut". Seit dieser Zeit bin ich als Medizinalpraktikant an der Kinderklinik der Medzinischen Akademie in Düsseldorf.